



Espacenet

Bibliographic data: JP 11505542 (T)

THREE-PHASE PHARMACEUTICAL FORM WITH CONSTANT AND CONTROLLED RELEASE OF AMORPHOUS ACTIVE INGREDIENT FOR SINGLE DAILY APPLICATION

Publication date: 1999-05-21

Inventor(s):

Applicant(s):

Classification:

- international: A61K31/455; A61K45/08; A61K47/30; A61K9/20; A61K9/22; A61K9/28; A61K9/30; A61P9/00; (IPC1-7): A61K31/455; A61K45/08; A61K47/30; A61K9/22
- European: A61K9/20K2; A61K9/28K

Application number: JP19960534769T 19960517

Priority number (s): WO1996SI00012 19960517; SI19950000173 19950519

Also published as:

- WO 9636318 (A2)
- WO 9636318 (A3)
- US 6042847 (A)
- SK 153497 (A3)
- SI 9500173 (A)
- more

Abstract not available for JP 11505542 (T)

Abstract of corresponding document: WO 9636318 (A2)

Described is a novel three-phase pharmaceutical form with constant and controlled release of an amorphous active ingredient stabilized with polymers for a single daily peroral application, which is especially suitable for active ingredients existing in amorphous form or in one or more polymorphous forms, which exhibit poor solubility in crystal form depending on the polymorphous form, particle size and the specific surface area of the active ingredient. The active ingredient can be used in its amorphous or any polymorphous form, which in the process of the preparation of the three-phase pharmaceutical form according to the invention is converted into the amorphous form.; The three-phase pharmaceutical form with constant and controlled release of an amorphous active ingredient for a single daily peroral application contains a core consisting of a first and a second phase and a coating representing the third phase. In the first phase the three-phase pharmaceutical form contains an amorphous active ingredient, the water-soluble polymer polyvinylpyrrolidone and a cellulose ether as carriers of the amorphous active ingredient and simultaneously as inhibitors of its crystallization, a surfactant that improves the solubility of the active ingredient and promotes the absorption of the amorphous active ingredient from gastrointestinal tract, in the second phase it contains a cellulose ether and a mixture of mono-, di- and triglycerides as sustained release agents and the third phase is represented by a poorly soluble or gastro-resistant film coating.; which in the first few hours after the application controls the release of the active ingredient and can consist of an ester of hydroxypropylmethylcellulose with phthalic anhydride or of a copolymerizate based on methacrylic acid and ethyl acrylate. Described is also a process for the preparation of this pharmaceutical form.

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表平11-505542

(43) 公表日 平成11年(1999) 5月21日

(51) Int.Cl.⁶

識別記号

F I

A 6 1 K 9/22
31/455
45/08
47/30

A 6 1 K 9/22
31/455
45/08
47/30

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 41 頁)

(21) 出願番号 特願平8-534769
(86) (22) 出願日 平成8年(1996) 5月17日
(85) 翻訳文提出日 平成9年(1997) 11月18日
(86) 国際出願番号 P C T / S I 9 6 / 0 0 0 1 2
(87) 国際公開番号 W O 9 6 / 3 6 3 1 8
(87) 国際公開日 平成8年(1996) 11月21日
(31) 優先権主張番号 P - 9 5 0 0 1 7 3
(32) 優先日 1995年5月19日
(33) 優先権主張国 スロヴェニア (S I)

(71) 出願人 レツク, トバルナ フアルマセプトスキー
イン ケミクニー イジエルコブ, デ
イ, デイ.
スロヴェニア共和国 1526 リュブリヤ
ナ, ペロプスコバ 57
(72) 発明者 ケルク, ジヤネス
スロヴェニア共和国 1000 リュブリヤ
ナ, トレビニスカ 7
(72) 発明者 レビック, リュボミラ, バルバラ
スロヴェニア共和国 1000 リュブリヤ
ナ, デルゴマスカ 50
(74) 代理人 弁理士 八木田 茂 (外2名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 毎日一回投与するための、非晶質活性成分の一定のかつ制御された放出を行う三相型医薬製剤

(57) 【要約】

非晶質の形態で存在するか又は活性成分の多形の形態、
粒度及び比表面積に応じて結晶質の形態では不良な溶解
性を示す1種又はそれ以上の多形の形態で存在する活性
成分について特に適している、毎日一回経口投与するた
めの、重合体で安定化された非晶質活性成分の一定のか
つ制御された放出を行う三相型医薬製剤が記載されてい
る。活性成分は非晶質の形態で又は本発明の三相型医薬
製剤の製造プロセス中に非晶質の形態に転化される任意
の多形の形態で使用し得る。毎日一回経口投与するた
めの、非晶質活性成分の一定のかつ制御された放出を行
う三相型医薬製剤は第1相と第2相とからなるコアと第3
相を提供する被覆物とを含有する。三相型医薬製剤は第
1相として、非晶質活性成分、水溶性重合体のポリビニ
ルピロリドン、非晶質活性成分の担体としての及び同時
に非晶質活性成分の結晶化の抑制剤としてのセルロース
エーテル並びに活性成分の溶解度を向上させかつ非晶質
活性成分の胃腸管からの吸収を促進するための表面活性
剤を含有している；三相型医薬製剤の第2相は、セルロ
ースエーテル及びモノ-、ジ-及びトリグリセリドの混合

物を放出持続化剤として含有しており、そして第3相は
難溶性の又は胃腸液に耐久性の被膜によって提供され、
この被膜は投与後、最初の数時間、活性成分の放出を制
御するものでありそしてヒドロキシプロピルメチルセル
ロースと無水フタル酸とのエステル又はメタクリル酸と
アクリル酸エチルに基づく共重合体からなり得る。この
医薬製剤の製造方法も記載されている。

【特許請求の範囲】

1. 第1相と第2相とからなるコアー上記第1相は0.05mg～300mgの量の非晶質活性成分、医薬製剤の全重量に基づいて1～40重量%の水溶性重合体のポリビニルピロリドン、医薬製剤の全重量に基づいて0.1～20重量%の表面活性剤及び医薬製剤の全重量に基づいて10～70重量%のセルロースエーテルを含有しており、上記第2相は医薬製剤の全重量に基づいて5～40重量%のセルロースエーテル、医薬製剤の全重量に基づいて0～10重量%のモノ-、ジ-及びトリグリセリドの混合物及び通常の補助薬を含有している；及び

第3相を提供する被覆物；-この被覆物は、コアに対する被覆物の重量比で表して2～10重量%の、ヒドロキシメチルセルロースと無水フタル酸とのエステル又はコアに対する被覆物の重量比で表して2～15重量%の、メタクリル酸とアクリル酸エチルとの共重合体及び通常の補助薬からなる被膜である；
を含有することを特徴とする、毎日一回経口投与するための、非晶質活性成分の一定のかつ制御された放出を行う三相型医薬製剤。

2. 活性成分は、鎮痛剤、抗痙剤、抗パーキンソン薬、麻酔薬、抗生物質、抗マラリア薬、血圧低下薬、抗ヒスタミン薬、解熱薬、 α -遮断薬、 α -アドレナリン作動薬、殺菌剤、気管支拡張剤、 β -アドレナリン刺激剤、 β -アドレナリン遮断薬、避妊薬、心臓血管活性成分、カルシウムチャンネルインヒビター、利尿剤、睡眠薬、ホルモン剤、過血糖症治療薬、血糖降下薬、筋肉弛緩及び収縮薬、副交感神経作用薬、鎮静薬、交感神経刺激薬、トランキライザー、片頭痛薬及びビタミンとして作用する活性成分から選ばれる、請求項1に記載の三相型医薬製剤。

3. 活性成分がニフェジピンである、請求項1に記載の三相型医薬製剤。

4. 活性成分がフェロジピンである、請求項1に記載の三相型医薬製剤。

5. 活性成分がニカルジピン塩酸塩である、請求項1に記載の三相型医薬製剤。

6. 活性成分がアムロジピンベンゼンスルホネートである、請求項1に記載の三相型医薬製剤。

7. 活性成分がフェノフィブレートである、請求項1に記載の三相型医薬製剤。

8. 医薬製剤の第1相が2000g/モル～1100000g/モルの平均分子量を有する水溶性重合体のポリビニルピロリドンを含む、請求項1に記載の三相型医薬製剤。

9. 医薬製剤の第1相が10～95のK-値を有する水溶性重合体のポリビニルピロリドンを含む、請求項1に記載の三相型医薬製剤。

10. 医薬製剤の第1相がラウリル硫酸ナトリウム、種々のタイプのポロキサマー、天然又は合成レシチン及びソルビタンと種々の脂肪酸とのエステル、ポリオキシエチレンソルビタンと種々の脂肪酸とのエステル、ポリオキシエチル化ヒマシ油の誘導体、ポリオキシエチル化水添ヒマシ油の誘導体及びポリオキシエチレンと種々の脂肪酸とのエステルからなる群から選ばれた表面活性剤を含む、請求項1に記載の三相型医薬製剤。

11. 医薬製剤の第1相が、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、プロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース及びカルボキシメチルセルロースからなる群から選ばれたセルロースエーテルを含む、請求項1に記載の三相型医薬製剤。

12. 医薬製剤の第1相が、5000g/モル～50000g/モルの平均分子量を有するセルロースエーテルを含む、請求項1に記載の三相型医薬製剤。

13. 医薬製剤の第1相が、19～30%のメトキシ基含有量と4～12%のヒドロキシプロポキシ基含有量を有するヒドロキシプロピルメチルセルロースであるセルロースエーテルを含む、請求項1に記載の三相型医薬製剤。

14. 医薬製剤の第2相が、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、プロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース及びカルボキシメチルセルロースからなる群から選ばれたセルロースエーテルを含む、請求項1に記載の三相型医薬製剤。

15. 医薬製剤の第2相が、50000g/モル～300000g/モルの平均分子量を有するセルロースエーテルを含有している、請求項1に記載の三相型医薬製剤。

16. 医薬製剤の第2相が、19～30%のメトキシ基含有量と4～12%のヒドロキシプロポキシ基含有量を有するヒドロキシプロピルメチルセルロースであるセルロースエーテルを含有している、請求項1に記載の三相型医薬製剤。

17. 医薬製剤の第2相が、20～60重量%のトリグリセリド、25～65重量%のジリグリセリド、10～20重量%のモノグリセリド及び0～5重量%のグリセロールからなるモノ-、ジ-及びトリグリセリドの混合物を含有している、請求項1に記載の三相型医薬製剤。

18. モノ-、ジ-及びトリグリセリドの混合物は、グリセロールモノ-、ジ-及びトリステアレートの混合物、グリセロールモノ-、ジ-及びトリパルミテートの混合物、グリセロールモノ-、ジ-及びトリオレエートの混合物及びグリセロールモノ-、ジ-及びトリパルミトステアレートの混合物からなる群から選ばれる、請求項1に記載の三相型医薬製剤。

19. 医薬製剤の第2相が、ラクトース、デンプン、サッカロース、ゼラチン、カルボキシメチルセルロース、ナトリウム架橋カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、架橋ポリビニルピロリドン、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、珪酸アルミニウム、パルミチン酸、ステアリン酸及びシリコーン化タルクからなる群から選ばれた補助薬を含有している、請求項1に記載の三相型医薬製剤。

20. 医薬製剤の第3相が、18～25%のメトキシ基含有量、4～10%のヒドロキシプロポキシ基含有量及び20～35%のカルボキシベンゾイル基含有量を有する、ヒドロキシプロピルメチルセルロースと無水フタル酸とのエステルからなる被膜を含有している、請求項1に記載の三相型医薬製剤。

21. 医薬製剤の第3相が、2000g/モル～100000g/モルの平均分子量を有する、ヒドロキシプロピルメチルセルロースと無水フタル酸とのエステルからなる被膜を含有している、請求項1に記載の三相型医薬製剤。

22. 医薬製剤の第3相が、40～50%のメタクリル基含有量を有する、メタクリル酸とアクリル酸エチルとの共重合体からなる被膜を含有している、請

求項1に記載の三相型医薬製剤。

23. 医薬製剤の第3相が、100000g/モル～300000g/モルの平均分子量を有する、メタクリル酸とアクリル酸エチルとの共重合体からなる被膜を含有している、請求項1に記載の三相型医薬製剤。

24. 三相型医薬製剤の第3相が、種々の分子量のポリエチレングリコール、トリアセチン、セバシン酸ジブチル、クエン酸トリエチル、ヒドロキシプロピルセルロース及びヒドロキシプロピルメチルセルロースのごときセルロースエーテル、タルクのごとき添加剤、合成酸化鉄(III)、合成酸化鉄(III)水和物及び二酸化チタンのごとき顔料からなる群から選ばれた補助薬を含有している、請求項1に記載の三相型医薬製剤。

25. 医薬製剤の第1相中の水溶性重合体のポリビニルピロリドンとセルロースエーテルとの重量比は1:10～10:1である、請求項1に記載の三相型医薬製剤。

26. 医薬製剤の第1相中の水溶性重合体のポリビニルピロリドンとセルロースエーテルとの重量比は1:3～3:1である、請求項1に記載の三相型医薬製剤。

27. 表面活性剤と活性成分との重量比は0.1:100～10:1である、請求項1に記載の三相型医薬製剤。

28. 表面活性剤と活性成分との重量比は0.5:100～3:1である、請求項1に記載の三相型医薬製剤。

29. 三相型医薬製剤の第1相中の非晶質活性成分と水溶性重合体のポリビニルピロリドンとセルロースエーテルとの重量比は1:20:30～10:2:1である、請求項1に記載の三相型医薬製剤。

30. 三相型医薬製剤の第1相中の非晶質活性成分と水溶性重合体のポリビニルピロリドンとセルロースエーテルとの重量比は1:2:3～3:2:1である、請求項1に記載の三相型医薬製剤。

31. 三相型医薬製剤の第1相中のセルロースエーテルと第2相中のセルロースエーテルとの重量比は5:1～1:5である、請求項1に記載の三相型医薬製剤。

32. 三相型医薬製剤の第1相中のセルロースエーテルと第2相中のセルロースエーテルとの重量比は3:1～1:3である、請求項1に記載の三相型医薬製剤。

33. 三相型医薬製剤は錠剤又はカプセルの形である、請求項1に記載の三相型医薬製剤。

34. 第1相と第2相とからなるコアー上記第1相は0.05mg～300mgの量の非晶質活性成分、医薬製剤の全重量に基づいて1～40重量%の水溶性重合体のポリビニルピロリドン、医薬製剤の全重量に基づいて0.1～20重量%の表面活性剤及び医薬製剤の全重量に基づいて10～70重量%のセルロースエーテルを含有しており、上記第2相は医薬製剤の全重量に基づいて5～40重量%のセルロースエーテル、医薬製剤の全重量に基づいて0～10重量%のモノ-、ジ-及びトリグリセリドの混合物及び通常の補助薬を含有している；及び第3相を提供する被覆物ーこの被覆物はコアに対する被覆物の重量比で表して2～10重量%の、ヒドロキシメチルセルロースと無水フタル酸とのエステル又はコアに対する被覆物の重量比で表して2～15重量%の、メタクリル酸とアクリル酸エチルとの共重合体及び通常の補助薬からなる被膜である；を含有する、毎日一回、経口投与するための、非晶質活性成分の一定のかつ制御された放出を行う三相型医薬製剤の製造方法であって、活性成分と表面活性剤と水溶性重合体のポリビニルピロリドンとを30～70℃の温度で有機溶剤に溶解させ、得られた溶液を流動床造粒器中で流動床中のセルロースエーテル上に噴霧し、かく得られた顆粒をセルロースエーテル及び他の通常の補助薬と共に室温で緊密に混合しついで顆粒を圧縮して錠剤にし、これを被覆物で被覆することを特徴とする三相型医薬製剤の製造方法。

35. 有機溶剤はアルコール、ケトン、エステル、エーテル、脂肪族炭化水素、ハロゲン化炭化水素、環式脂肪族、芳香族又は複素環式溶剤又はこれらの混合物からなる群から選ばれる、請求項34に記載の三相型医薬製剤の製造方法。

36. 有機溶剤はエタノール、メタノール、イソプロピルアルコール、n-ブチルアルコール、アセトン、ジエチルエーテル、酢酸エチル、酢酸イソプロ

ピル、酢酸メチル、ジクロロメタン、クロロホルム、エタノールとアセトン、メタノールとアセトン、ジクロロメタンとメタノールのごとき上記溶剤の混合物及びこれらの混合物から選ばれる、請求項34に記載の三相型医薬製剤の製造方法。

37. 活性成分は鎮痛剤、抗痙剤、抗パーキンソン薬、麻酔薬、抗生物質、抗マ

ラリア薬、血圧低下薬、抗ヒスタミン薬、解熱薬、 α -遮断薬、 α -アドレナリン作動薬、殺菌剤、気管支拡張剤、 β -アドレナリン刺激剤、 β -アドレナリン遮断薬、避妊薬、心臓血管活性成分、カルシウムチャンネルインヒビター、利尿剤、睡眠薬、ホルモン剤、過血糖症治療薬、血糖降下薬、筋肉弛緩及び収縮薬、副交感神経作用薬、鎮静薬、交感神経刺激薬、トランキライザー、片頭痛薬及びビタミンとして作用する活性成分から選ばれる、請求項34に記載の三相型医薬製剤の製造方法。

38. 活性成分がニフェジピンである、請求項34に記載の三相型医薬製剤の製造方法。

39. 活性成分がフェロジピンである、請求項34に記載の三相型医薬製剤の製造方法。

40. 活性成分がニカルジピン塩酸塩である、請求項34に記載の三相型医薬製剤の製造方法。

41. 活性成分がアムロジピンベンゼンスルホネートである、請求項34に記載の三相型医薬製剤の製造方法。

42. 活性成分がフェノフィブレートである、請求項34に記載の三相型医薬製剤の製造方法。

43. 医薬製剤の第1相が2000g/モル～1100000g/モルの平均分子量を有する水溶性重合体のポリビニルピロリドンを含むしている、請求項34に記載の三相型医薬製剤の製造方法。

44. 医薬製剤の第1相が10～95のK-値を有する水溶性重合体のポリビニルピロリドンを含むしている、請求項34に記載の三相型医薬製剤の製造方法。

45. 医薬製剤の第1相がラウリル硫酸ナトリウム、種々のタイプのポロキサマー、天然又は合成レシチン及びソルビタンと種々の脂肪酸とのエステル、

ポリオキシエチレンソルビタンと種々の脂肪酸とのエステル、ポリオキシエチル化ヒマシ油の誘導体、ポリオキシエチル化水添ヒマシ油の誘導体及びポリオキシエチレンと種々の脂肪酸とのエステルからなる群から選ばれた表面活性剤を含むしている、請求項34に記載の三相型医薬製剤の製造方法。

46. 医薬製剤の第1相が、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、プロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース及びカルボキシメチルセルロースからなる群から選ばれたセルロースエーテルを含有している、請求項34に記載の三相型医薬製剤の製造方法。

47. 医薬製剤の第1相が、5000g/モル～50000g/モルの平均分子量を有するセルロースエーテルを含有している、請求項34に記載の三相型医薬製剤の製造方法。

48. 医薬製剤の第1相が、19～30%のメトキシ基含有量と4～12%のヒドロキシプロポキシ基含有量を有するヒドロキシプロピルメチルセルロースであるセルロースエーテルを含有している、請求項34に記載の三相型医薬製剤の製造方法。

49. 医薬製剤の第2相が、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、プロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース及びカルボキシメチルセルロースからなる群から選ばれたセルロースエーテルを含有している、請求項34に記載の三相型医薬製剤の製造方法。

50. 医薬製剤の第2相が、50000g/モル～300000g/モルの平均分子量を有するセルロースエーテルを含有している、請求項34に記載の三相型医薬製剤の製造方法。

51. 医薬製剤の第2相が、19～30%のメトキシ基含有量と4～12%のヒドロキシプロポキシ基含有量を有するヒドロキシプロピルメチルセルロースであるセルロースエーテルを含有している、請求項34に記載の三相型医薬製剤の製造方法。

52. 医薬製剤の第2相が、20～60重量%のトリグリセリド、25～65重量%のジグリセリド、10～20重量%のモノグリセリド及び0～5重量%のグリセロールからなるモノ-、ジ-及びトリグリセリドの混合物を含有している、請求項34に記載の三相型医薬製剤の製造方法。

53. モノ-、ジ-及びトリグリセリドの混合物は、グリセロール モノ-、ジ-及びトリステアレート、グリセロール モノ-、ジ-及びトリパルミテートの混合物

の混合物、グリセロール モノ-、ジ-及びトリオレエートの混合物及びグリセロール モノ-、ジ-及びトリパルミトステアレートの混合物からなる群から選ばれる、請求項34に記載の三相型医薬製剤の製造方法。

54. 医薬製剤の第2相が、ラクトース、デンプン、サッカロース、ゼラチン、カルボキシメチルセルロース、ナトリウム架橋カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、架橋ポリビニルピロリドン、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、珪酸アルミニウム、パルミチン酸、ステアリン酸及びシリコーン化タルクからなる群から選ばれた補助薬を含有している、請求項34に記載の三相型医薬製剤の製造方法。

55. 医薬製剤の第3相が、18～25%のメトキシ基含有量、4～10%のヒドロキシプロポキシ基含有量及び20～35%のカルボキシベンゾイル基含有量を有する、ヒドロキシプロピルメチルセルロースと無水フタル酸とのエステルからなる被膜を含有している、請求項34に記載の三相型医薬製剤の製造方法。

56. 医薬製剤の第3相が、2000g/モル～100000g/モルの平均分子量を有する、ヒドロキシプロピルメチルセルロースと無水フタル酸とのエステルからなる被膜を含有している、請求項34に記載の三相型医薬製剤の製造方法。

57. 医薬製剤の第3相が、40～50%のメタクリル基含有量を有する、メタクリル酸とアクリル酸エチルとの共重合体からなる被膜を含有している、請求項34に記載の三相型医薬製剤の製造方法。

58. 医薬製剤の第3相が、100000g/モル～300000g/モルの平均分子量を有する、メタクリル酸とアクリル酸エチルとの共重合体からなる被膜を含有している、請求項34に記載の三相型医薬製剤の製造方法。

59. 三相型医薬製剤の第3相が、種々の分子量のポリエチレングリコール、トリアセチン、セバシン酸ジブチル、クエン酸トリエチル、ヒドロキシプロ

ピルセルロース及びヒドロキシプロピルメチルセルロースのごときセルロースエーテル、タルクのごとき添加剤、合成酸化鉄(III)、合成酸化鉄(III)水和物及び二酸化チタンのごとき顔料からなる群から選ばれた補助薬を含有している、請求項34に記載の三相型医薬製剤の製造方法。

60. 三相型医薬製剤の第1相中の水溶性重合体のポリビニルピロリドンとセルロースエーテルとの重量比が1:10～10:1である、請求項34に記載の三相型医薬製剤の製造方法。

61. 三相型医薬製剤の第1相中の水溶性重合体のポリビニルピロリドンとセルロースエーテルとの重量比が1:3～3:1である、請求項34に記載の三相型医薬製剤の製造方法。

62. 表面活性剤と活性成分との重量比は0.1:100～10:1である、請求項34に記載の三相型医薬製剤の製造方法。

63. 表面活性剤と活性成分との重量比は0.5:100～3:1である、請求項34に記載の三相型医薬製剤の製造方法。

64. 三相型医薬製剤の第1相中の非晶質活性成分と水溶性重合体のポリビニルピロリドンとセルロースエーテルとの重量比は1:20:30～10:2:1である、請求項34に記載の三相型医薬製剤の製造方法。

65. 三相型医薬製剤の第1相中の非晶質活性成分と水溶性重合体のポリビニルピロリドンとセルロースエーテルとの重量比は1:2:3～3:2:1である、請求項34に記載の三相型医薬製剤の製造方法。

66. 三相型医薬製剤の第1相中のセルロースエーテルと第2相中のセルロースエーテルとの重量比は5:1～1:5である、請求項34に記載の三相型医薬製剤の製造方法。

67. 三相型医薬製剤の第1相中のセルロースエーテルと第2相中のセルロースエーテルとの重量比は3:1～1:3である、請求項34に記載の三相型医薬製剤の製造方法。

68. 三相型医薬製剤は錠剤又はカプセルの形である、請求項34に記載の三相型医薬製剤の製造方法。

【発明の詳細な説明】

毎日一回投与するための、非晶質活性成分の一定のかつ制御された放出を行う三相型医薬製剤

発明の技術分野

本発明は医薬工業の分野に属するものでありかつ非晶質(amorphous)活性成分、水溶性重合体のポリビニルピロリドン、セルロースエーテル及びモノ-ジ-及びトリグリセリドの混合物、ヒドロキシプロピルメチルセルロースと無水フタル酸とのエステル又はメタクリル酸とアクリル酸エチルに基づく共重合体の組合せをベースとする、経口投与について長時間の活性を示す新規な医薬製剤〔放出持続性錠剤(sustained release tablet)〕に関する。

特に、本発明は錠剤又はカプセルのごとき、毎日一回経口投与するための(single daily peroral application)、重合体で安定化された非晶質活性成分の一定のかつ制御された放出を行う新規な三相型医薬製剤(three-phase pharmaceutical form)に関する。毎日一回経口投与するための、非晶質活性成分の一定のかつ制御された放出を行う三相型医薬製剤は、非晶質の形態(amorphous form)で存在するか又は活性成分の多形の形態(polymorphous form)、粒度及び比表面積に応じて、結晶の形では不良な溶解性を示す1種又はそれ以上の多形の形態で存在する活性成分について特に適している。活性成分は非晶質の形態で又は本発明の三相型医薬製剤の製造プロセス中に非晶質の形態に転化される任意の多形の形態で使用し得る。毎日一回経口投与するための、非晶質活性成分の一定のかつ制御された放出を行う三相型医薬製剤は第1相と第2相とからなるコア(core)と第3相を提供する被覆物(coating)とを含有する。三相型医薬製剤は第1相として、非晶質活性成分、水溶性重合体のポリビニルピロリドン、非晶質活性成分の担体としての及び同時に非晶質活性成分の結晶化の抑制剤としてのセルロースエーテル並びに活性成分の溶解度を向上させかつ非晶質活性成分の胃腸管からの吸収を促進するための表面活性剤を含有している；三相型医薬製剤は第2相として、セ

ルロースエーテル及びモノ-、ジ-及びトリグリセリドの混合物のごとき放出持続化剤(sustained release agent)を含有しており、そして第3相は難溶性の又は

胃腸液に耐久性の被膜(coating film)によって提供され、この被膜は投与後、最初の数時間、活性成分の放出を制御するものでありそしてヒドロキシプロピルメチルセルロースと無水フタル酸とのエステル又はメタクリル酸とアクリル酸エチルに基づく共重合体からなり得る。

技術的な問題

活性成分の溶解性と溶解速度がその多形の形態、結晶度、粒度及び比表面積に依存しない医薬製剤を開発することが常に求められている。医薬製剤中の結晶質活性成分を含有する活性成分の長期間の放出を行う従来既知の医薬製剤は、多形の変性製剤(polymorphous modification)中に結晶質の活性成分が存在するため、活性成分の放出が多形の変性製剤、結晶の大きさ及び従って活性成分の比表面積に依存するという本質的な不利益を有する。結晶物質の溶解速度は一定ではなく、活性成分の結晶の種々の形状及び粒度分布に応じて変動する。

従来の技術

種々の粘度と分子量を有するセルロースエーテルを使用して放出速度を制御することは以前から知られている。米国特許第4,295,314号には放出が制御されかつ持続される無水医薬製剤の製造法が記載されており、この製剤はヒドロキシプロピルメチルセルロースとヒドロキシプロピルセルロースの混合物と吸湿性活性成分とから調製されている。

N.A.Shaikh, S.E.Abidi及びL.H.Block(Drug Development and Industrial Pharmacy, 13(8), 1345-1369(1987))により医薬製剤中のエチルセルロースの濃度の、活性成分(例えばアセタミノフェン、テオフィリン)の放出速度への影響が研究されている。エチルセルロースの粘度が高いほど、固体分散体からの活性成分の放出速度が低いことが認められている。

米国特許第4,389,393号には種々のメトキシ又はヒドロキシプロポキシ基含有量と種々の平均分子量を有する1種又はそれ以上のヒドロキシプロピルメチルセルロースからなる、活性成分のための担体基材が記載されており、

これらを組合せることによって放出が持続される医薬製剤を得ている。

米国特許第4,792,452号には周囲のpH値に関係なしに活性成分(カルシウム拮

抗薬から選択されている)の放出を制御する医薬製剤が記載されており、この製剤はアルギン酸塩、例えばアルギン酸ナトリウムであるpH値に依存する重合体を45%までと、ヒドロキシプロピルメチルセルロースのごときpH値に依存しないゼラチン化剤とを含有している。

WO 87/00044号には担体基材中に二頂型(bimodal)ヒドロキシプロピルメチルセルロースを使用することが記載されており、これは活性成分と共に、活性成分の二頂型プロフィール(bimodal profile)の放出を行わせる。

WO 91/17743号には低粘度及び高粘度エチルセルロースを含有する、放出遅延性の医薬製剤が記載されている。

米国特許第5,009,895号には担体基材と活性成分(例えばイブプロフェン又はその塩)とを組合せたものを成形し、圧縮して製造された、活性成分の放出の持続性を有する固体製剤が記載されている。この担体基材は異なる粘度を有する2種のヒドロキシプロピルメチルセルロースを、活性成分の放出が零のオーダーになるような比率で含有している。製剤中には結合剤として作用するポリビニルピロリドン(Povidon USP)も存在させている。

EP-A-596203号には活性成分(例えばニフェジピン)と、担体としての、異なる粘度を有する2種の重合体(1000~120000 mPa.sの粘度を有する重合体A、1~500 mPa.sの粘度を有する重合体B)からなる水溶性溶融物とを混合することにより調製された、固体粒子を含有する医薬製剤が記載されている。

種々の分子量を有するセルロースエーテルを含有する投与薬(dosage form)も米国特許第4,871,548号に記載されている。

米国特許第5,015,479号には非晶質ジヒドロピリジン(例えばフェロジピン、ニカルジピン、ニフェジピン)と、ジヒドロピリジンの架橋ポリビニルピロリドンからの溶解速度を変化させかつジヒドロピリジンの結晶化を抑制する、55000g/mol以上の平均分子量を有するポリビニルピロリドンとを含有する吸着体(adsorbate)の形の、毎日一回投与するための医薬製剤が記載されている。ジヒドロピリジンとポリビニルピロリドンを架橋ポリビニルピ

ロリドン上に吸着させ、水の存在下でゼラチン化される重合体(例えばポリビニ

ルアルコール、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシエチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース等)と混合する。ポリビニルピロリドンの粘度を考慮して水溶性重合体と水不溶性重合体の量及びこれらの比率を決定することにより所望の持続放出性が提供される。

技術的問題の解決についての説明及び実施例

本発明の目的は毎日一回経口投与するための新規な医薬製剤であって、非晶質活性成分を零のオーダーの一定のかつ制御された速度で放出させるかつ活性成分の溶解度と溶解速度がその多形の形態、結晶度、粒度及び比表面積に無関係な医薬製剤を調製することである。この目的は、非晶質の形の活性成分が水溶性重合体のポリビニルピロリドンと種々の粘度のセルロースエーテルからなる重合体混合物により安定化されている本発明の三相型医薬製剤を調製することにより達成される。三相型医薬製剤からの非晶質活性成分の放出は水溶性重合体のポリビニルピロリドン、表面活性剤、種々の粘度のセルロースエーテル、モノ-、ジ-及びトリグリセリドの混合物により決定され、更に、この放出はヒドロキシプロピルメチルセルロースと無水フタル酸とのエステル又はメタクリル酸とアクリル酸エチルに基づく共重合体からなる被膜によっても影響される。重合体により安定化された非晶質活性成分はこれらの重合体中に分子レベルで分散され、従って、非晶質活性成分は、常に、同一の粒度及び同一の比表面積を有しており、従って、24時間の間、一定の放出速度を有する。種々の活性成分について、本発明の医薬製剤は、臨床試験によって測定したとき、活性成分の放出についての全く異なる原理(例えば、米国特許第4,327,725号、第4,612,008号、第4,765,989号及び第4,783,337号に記載される、ニフェジピンのごとき種々の活性成分について適当なOROS系における浸透の原理)に基づく、従来既知の市販の製剤に匹敵する生体利用性(bioavailability)を有する。

本発明の主要な目的は、非晶質活性成分、水溶性重合体のポリビニルピロリドン、表面活性剤、セルロースエーテル及びモノ-、ジ-及びトリグリセリドの混合物を含有する第1相と第2相とからなるコアと、第3相を提供する

かつヒドロキシプロピルメチルセルロースと無水フタル酸とのエステル又はメタ

クリル酸とアクリル酸エチルに基づく共重合体からなる被膜を含有する、毎日一回経口投与するための、非晶質活性成分の一定のかつ制御された放出を行う新規な三相型医薬製剤を提供することである。

三相型医薬製剤の図解的説明は第1図に示されている。第1図において、三相型医薬製剤の第1相は非晶質活性成分(0)、表面活性剤(1)、水溶性重合体のポリビニルピロリドン(2)及びセルロースエーテル(3)を含有している。三相型医薬製剤の第2相は、第2相のセルロースエーテル(4)とモノ-、ジ-及びトリグリセリドの混合物(5)を含有している。第3相はヒドロキシプロピルメチルセルロースと無水フタル酸とのエステル又はメタクリル酸とアクリル酸エチルに基づく共重合体からなる被膜によって示されている。

毎日一回経口投与するための、非晶質活性成分の一定のかつ制御された放出を行う三相型医薬製剤の第1相は非晶質活性成分、水溶性重合体のポリビニルピロリドン、表面活性剤及びセルロースエーテルを含有している。

本発明による毎日一回経口投与するための、非晶質活性成分の一定のかつ制御された放出を行う三相型医薬製剤の第1相においては種々の活性成分を0.05mg～300mg範囲の量で使用することができ、これらの活性成分は非晶質の形態、又は、多形の形態、粒度及び比表面積に応じて、結晶の形では低い溶解度を示す多形の形態で存在する。毎日一回経口投与するための、非晶質活性成分の一定のかつ制御された放出を行う三相型医薬製剤中の活性成分としては、鎮痛剤、鎮痙剤(anticonvulsant)、抗パーキンソン薬、麻酔薬、抗生物質、抗マラリア薬、血圧低下薬(antihypertensive)、抗ヒスタミン薬、解熱薬、 α -遮断薬(α -blocker)、 α -アドレナリン作動薬(α -adrenergic agonist)、殺菌剤、気管支拡張剤、 β -アドレナリン刺激剤(β -adrenergic stimulant)、 β -アドレナリン遮断薬(β -adrenergic blocker)、避妊薬、心臓血管活性成分(cardiovascular active ingredient)、カルシウムチャンネルインヒビター(calcium channel inhibitor)、利尿剤、睡眠薬、ホルモン剤、過血糖症治療薬(hyperglycemics)、血糖降下薬(hypo-glycemics)、筋肉弛緩及び収縮薬、副交感神経作用薬(parasympathomimetic)-

ics)、鎮静剤、交感神経刺激薬(sympathomimetics)、トランキライザー、片頭痛薬(antimigrain drug)及びビタミンとして作用する種々の活性成分が挙げられる。

毎日一回経口投与するための、非晶質活性成分の一定のかつ制御された放出を行う三相型医薬製剤は、特に、ニカルジピン塩酸塩、アムロジピンベンゼンスルホネート、ニフェジピン、フェロジピン及びフェノフィブレートからなる群から選ばれたジヒドロピリジン類及び他の水に難溶性の活性成分について特に有用である。

毎日一回経口投与するための、非晶質活性成分の一定のかつ制御された放出を行う三相型医薬製剤の第1相中の水溶性重合体のポリビニルピロリドンは、非晶質活性成分の結晶化を抑制し、同時にこの重合体は非晶質活性成分の担体として作用し、非晶質活性成分の湿潤性と溶解速度を向上させる。水溶性重合体のポリビニルピロリドンとしては10~95、好ましくは24~32のK-値(水溶液中の化合物の、水に対する相対粘度)と、2000g/モル~1100000g/モル、好ましくは25000g/モル~50000g/モルの平均分子量を有するポリビニルピロリドンが挙げられる。水溶性重合体のポリビニルピロリドンは三相型医薬製剤の全重量に基づいて1~40重量%、好ましくは4~20重量%の量で三相型医薬製剤中に存在させる。

毎日一回経口投与するための、非晶質活性成分の一定のかつ制御された放出を行う三相型医薬製剤の第1相においては、添加された表面活性剤により湿潤性、溶解性及び溶解速度が改善されかつ溶解した非晶質活性成分の胃腸管からの完全な吸着が行われる。表面活性剤としては、ラウリル硫酸ナトリウムのごときイオン性表面活性剤又は非イオン性表面活性剤、例えば、種々のタイプのポロキサマー(poloxamer)(ポリオキシエチレンとポリオキシプロピレンとの共重合体)、天然及び合成レシチン、ソルビタンと脂肪酸のエステル[例えばSpan(登録商標)(Atlas Chemie)]、ポリオキシエチレンソルビタンと脂肪酸のエステル[例えばTween(登録商標)(Atlas Chemie)]、ポリオキシエチレン化水素化ヒマシ油[例えばCremophor(登録商標)(BASF)]、ポリオキシエチレンステアレート[Myrj(登録商標)(Atlas Chemie)]及びこれ

らの表面活性剤の任意の他の組合せを使用し得る。三相型医薬製剤においては、表面活性剤は三相型医薬製剤の全重量に基づいて0.1~20重量%、好ましくは0.2~10重量%の量で存在させる。活性成分に湿潤性を付与しかつその胃腸管からの吸着を行わせるためには、表面活性剤と活性成分との重量比は0.1:100~10:1、好ましくは0.5:100~3:1であることが必要である。

毎日一回経口投与するための、非晶質活性成分の一定のかつ制御された放出を行う三相型医薬製剤の第1相中のセルロースエーテルは非晶質活性成分の担体として作用しかつ同時に活性成分の結晶化を抑制する。セルロースエーテルとしては、3~1500 mPa.s、好ましくは、5~400 mPa.sの粘度と、5000g/モル~50000g/モル、好ましくは、10000g/モル~30000g/モルの平均分子量を有する、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、プロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース及びカルボキシメチルセルロース、好ましくはヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース及びヒドロキシプロピルメチルセルロースを使用し得る。セルロースエーテルとして、19~30%のメトキシ基含有量と4~12%のヒドロキシプロポキシ基含有量を有するヒドロキシプロピルメチルセルロースを使用し得る。三相型医薬製剤の第1相においては、セルロースエーテルは三相型医薬製剤の全重量に基づいて10~70重量%、好ましくは、20~60重量%の量で存在させる。

一定の溶解速度を有する新規な三相型医薬製剤中の安定な非晶質型の活性成分を提供するためには、毎日一回経口投与するための、非晶質活性成分の一定のかつ制御された放出を行う三相型医薬製剤の第1相中の水溶性重合体のポリビニルピロリドンとセルロースエーテルとの重量比は1:10~10:1、好ましくは、1:3~3:1であることが必要である。

担体、即ち、水溶性重合体のポリビニルピロリドンとセルロースエーテルとの組合せは、この担体が非晶質型の活性成分を安定化させると同時に、活性成分の放出が持続され、繰返されそして非晶質の形態又は多形の形態の活性成分、その粒度及び比表面積に影響されないように非晶質活性成分の放出を修正するという二重の効果と利点を有する。

一定の溶解速度を有する非晶質型の活性成分を提供するためには、三相型医薬製剤の第1相中の非晶質活性成分と水溶性重合体のポリビニルピロリドンとセルロースエーテルとの重量比は、1:20:30~10:2:1、好ましくは、1:2:3~3:2:1であることが必要である。

毎日一回経口投与するための、非晶質活性成分の一定のかつ制御された放出を行う三相型医薬製剤の第2相は、セルロースエーテル、モノ-、ジ-及びトリグリセリドの混合物及び固体製剤の調製に有用な他の補助薬、例えば充填剤、結合剤、膨潤助剤 (swelling auxiliary)、滑材 (glidant)、潤滑剤等を含んでいる。セルロースエーテルとモノ-、ジ-及びトリグリセリドの混合物は非晶質活性成分の放出速度を、24時間の間、非晶質活性成分の一定の放出 (零のオーダーの放出) が達成されるように修正する。

毎日一回経口投与するための、非晶質活性成分の一定のかつ制御された放出を行う三相型医薬製剤の第2相においては、水の存在下でゼラチン化するセルロースエーテルとして、1500~150000 mPa.s、好ましくは、4000~100000 mPa.sの粘度と、50000g/モル~300000g/モル、好ましくは、80000g/モル~250000g/モルの平均分子量を有する、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、プロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース及びカルボキシメチルセルロース、好ましくは、ヒドロキシプロピルセルロース及びヒドロキシプロピルメチルセルロースを使用し得る。セルロースエーテルとして、19~30%のメトキシ基含有量と4~12%のヒドロキシプロポキシ基含有量を有するヒドロキシプロピルメチルセルロースを使用し得る。三相型医薬製剤の第2相においては、セルロースエーテルは三相型医薬製剤の全重量に基づいて5~40重量%、好ましくは、10~30重量%の量で存在させる。第2相中のセルロースエーテルは非晶質活性成分の持続されたかつ制御された放出を行うための薬剤として作用する。従って、三相型医薬製剤の第1相と第2相中のセルロースエーテルは異なった作用を行う。

モノ-、ジ-及びトリグリセリドの混合物は持続的放出作用 (sustained release action) を有するグライダント (glidant) として作用する。モノ-

ジ-及びトリグリセリドの混合物としては、グリセロールモノ-、ジ-及びトリステアレートの混合物、グリセロールモノ-、ジ-及びトリパルミテートの混合物、グリセロールモノ-、ジ-及びトリオレエートの混合物及びグリセロールモノ-、ジ-及びトリパルミトステアレートの混合物、好ましくは、20～60重量%のトリグリセリド含有量、25～65重量%のジリグリセリド含有量、10～20重量%のモノグリセリド含有量及び0～5重量%のグリセロール含有量、好ましくは、35～45重量%のトリグリセリド含有量、40～50重量%のジリグリセリド含有量、12～16重量%のモノグリセリド含有量及び1～2重量%のグリセロール含有量を有するグリセロールモノ-、ジ-及びトリパルミテートの混合物を使用し得る。モノ-、ジ-及びトリグリセリドの混合物は三相型医薬製剤の全重量に基づいて0～10重量%、好ましくは、0～5重量%の量で三相型医薬製剤の第2相中に存在させる。

毎日一回経口投与するための、非晶質活性成分の一定のかつ制御された放出を行う三相型医薬製剤から、非晶質活性成分の零のオーダーの一定のかつ制御された放出を行わせるためには、第1相中のセルロースエーテルと第2相中のセルロースエーテルとの重量比は5:1～1:5、好ましくは、3:1～1:3であることが必要である。

毎日一回経口投与するための、非晶質活性成分の一定のかつ制御された放出を行う三相型医薬製剤の第2相は、前記した成分の他に、医薬製剤に有用な他の無毒性の賦形剤を含有し得る。三相型医薬製剤は1種又はそれ以上の充填剤、例えば、ラクトース、デンプン、サッカロース、グルコース、微晶質セルロース、マンニトール、ソルビトール、リン酸水素カルシウム、珪酸アルミニウム、塩化ナトリウム等；1種又はそれ以上のバインダー、例えば、デンプン、ゼラチン、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、架橋ポリビニルピロリドン、アルギン酸ナトリウム、微晶質セルロース等；1種又はそれ以上の崩壊剤、例えば、デンプン、架橋ナトリウムカルボキシメチルセルロース、架橋ポリビニルピロリドン、ナトリウムデンプングリコレート等；1種又はそれ以上の滑剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸アルミニウム、ステアリ

ン酸、パルミチン酸、セタノール、ステアロール、種々の分子量のポリエチレングリコール、タルク等；1種又はそれ以上の潤滑剤、例えば、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、マグネシウム又はアルミニウム、シリコーン化タルク等も含有し得る。

毎日一回経口投与するための、非晶質活性成分の一定のかつ制御された放出を行う三相型医薬製剤の第3相は、放出を更に遅延させかつ既知の市販の製剤の生体内放出に適合させるための、溶解性の不良な又は胃腸管液に耐性の被膜によって提供される。

被膜は

—2000g/モル～100000g/モルの平均分子量、18～25%のメトキシ基含有量、4～10%のヒドロキシプロポキシ基含有量、20～35%のカルボキシベンゾイル基含有量及び120～180 mPa.sの粘度を有する、ヒドロキシプロピルメチルセルロースと無水フタル酸とのエステル；この場合、コアに対する被膜の重量比は2～10重量%、好ましくは、3～7重量%である；又は

—100000g/モル～300000g/モルの平均分子量、40～50%のメタクリル基含有量及び100～200mPa.sの粘度を有する、メタクリル酸とアクリル酸エチルとの共重合体；この場合、コアに対する被膜の重量比は2～15重量%、好ましくは、3～10重量%である；

からなる。

上記した重合体の他に、第3相は1種又はそれ以上の可塑剤、例えば、種々の分子量のポリエチレングリコール、トリアセチン、セバシン酸ジブチル及びクエン酸トリエチル、ヒドロキシプロピルセルロース及びヒドロキシプロピルメチルセルロース等のごときセルロースエーテル、タルクのごとき添加剤、合成酸化鉄(III)、合成酸化鉄(III)水和物及び二酸化チタン等のごとき顔料も含有し得る。

本発明は、更に、毎日一回経口投与するための、非晶質活性成分の一定のかつ制御された放出を行う三相型医薬製剤の製造方法に関する；この方法においては活性成分として非晶質の形態の又は多形の形態の活性成分を使用し得る。

毎日一回経口投与するための、非晶質活性成分の一定のかつ制御された放出を

行う三相型医薬製剤の製造方法の第1工程においては、活性成分と表面活性剤と水溶性重合体のポリビニルピロリドンとを流動床造粒器中で30～70℃の温度で有機溶剤に溶解させ、得られた溶液を流動床中でセルロースエーテル上に噴霧する。活性成分としては、非晶質型の活性成分又は本発明の共沈殿工程において水溶性重合体のポリビニルピロリドンとセルロースエーテルにより安定化された非晶質型に転化される多形の形態の活性成分を使用することができる。この目的に有用な有機溶剤はアルコール、ケトン、エステル、エーテル、脂肪族炭化水素、ハロゲン化炭化水素、環式脂肪族、芳香族又は複素環式溶剤又はこれらの混合物からなる群から選択し得る。典型的な溶剤はエタノール、メタノール、イソプロピルアルコール、n-ブチルアルコール、アセトン、ジエチルエーテル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸メチル、ジクロロメタン、クロロホルム、エタノールとアセトン、メタノールとアセトン、ジクロロメタンとメタノールのごとき上記溶剤の混合物及びこれらの混合物であり得る。多形の形態の活性成分を使用した場合には、この活性成分は本発明の方法において、水溶性重合体のポリビニルピロリドンとセルロースエーテルにより安定化された非晶質型に転化される。得られた顆粒を室温で網目の大きさが0.5mmのふるいを通して再造粒する。

三相型医薬製剤の製造の第2工程においては、第1工程で得られた顆粒を室温でセルロースエーテル及び医薬製剤の調製に有用な他の補助薬、例えば、ラクトース、ポリビニルピロリドン、架橋ポリビニルピロリドン、デンプン、リン酸水素カルシウム、珪酸アルミニウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、又は、通常、充填剤、バインダー、崩壊剤、滑剤、潤滑剤等と緊密に混合する。

上記成分を既知の錠剤製造機で圧縮して錠剤にする。かくして、比較的簡単かつ経済的な方法で、非晶質活性成分の一定のかつ制御された放出を行う錠剤を得ることができる。

三相型医薬製剤を製造する第3工程においては、被膜の被覆により、三相型医薬製剤からの非晶質活性成分の放出の更なる遅延と、既知の市販の製剤

からの活性成分の放出速度と同等の生体内放出速度とを達成する。被膜は—メタクリル酸とアクリル酸エチルとの共重合体、又は

ーヒドロキシプロピルメチルセルロースと無水フタル酸とのエステルからなる。

被覆用塗料は有機溶剤、有機溶剤の混合物又はこれらと水の混合物中に重合体を溶解させるとにより調製される。有機溶剤としてはエタノール、メタノール、イソプロパノール又はアセトンを使用し得る。重合体溶液に種々の分子量のポリエチレングリコール、トリアセチン、クエン酸トリエチル、セバシン酸ジブチル等の可塑剤を添加する。コア被覆パン内で被覆用塗料をコアに噴霧しついで着色被膜により光の影響から保護する。光から保護するための被膜においてはヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等のごときセルロースエーテル、種々の分子量のポリエチレングリコール、トリアセチン、クエン酸トリエチル、セバシン酸ジブチル等のごとき可塑剤、合成酸化鉄(III)、合成酸化鉄(III)水和物及び二酸化チタン等のごとき顔料を使用し得る。

簡単でかつ技術的に及び経済的に許容される本発明の方法に従って調製された、製剤系の複数の単体成分(single component)をある比率で含有する、非晶質型の活性成分、水溶性重合体のポリビニルピロリドン、表面活性剤、セルロースエーテル及びモノ-、ジ-及びトリグリセリドの混合物の組合せは従来の文献には記載されていないものである。非晶質活性成分、水溶性重合体のポリビニルピロリドン、セルロースエーテル及び固体製剤の調製に適当な他の成分からなる顆粒は良好な圧縮性を有しており、かく製造された錠剤は堅く、崩壊性が低く、非晶質活性成分の一定のかつ制御された放出を行い得る。

本発明を以下の実施例により例示するが、本発明はこれらの実施例により限定されるものではない。

実施例 1

60mgのニフェジピンを含有する三相型医薬製剤の第1相及び第2相からなる錠剤コア

錠剤 1 個の組成

ニフェジピン	60.0 mg
ポリビニルピロリドン K25	150.0 mg
ラウリル硫酸ナトリウム	4.8 mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース 50 mPa.s	203.8 mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース 100000 mPa.s	99.4 mg
ルジプレス(Ludipress)	50.0 mg
タルク	6.0 mg
ステアリン酸マグネシウム	6.0 mg

一連の2500個の錠剤を下記の方法で調製した：

結晶ニフェジピン(150.0g)、ラウリル硫酸ナトリウム(12.0g)及びポリビニルピロリドン K25(375.0g)(Kollidon 25 BASF;Plasdone K-25ISP GAF)を55℃～60℃の温度で激しい攪拌下でエタノール(1830.0g)に溶解させた。かく得られた55℃～60℃に加熱した溶液(2367g)を流入空気温度が70℃～80℃の流動床内で、50 mPa.sの粘度と19000g/モルの平均分子量を有するヒドロキシプロピルメチルセルロース(Methocel F50 Premium, Dow Chemicals)上に噴霧した。かく調製された顆粒(1046g)を流動床内で乾燥しついで網目の大きさが0.5mmのふるいを通過させることにより再造粒した。この顆粒に100000 mPa.sの粘度と215000g/モルの平均分子量を有するヒドロキシプロピルメチルセルロース(Methocel K100M Premium, Dow Chemicals)(248.5g)、ルジプレス(125.0g)(93.4重量%のラクトース水和物+3.2重量%のポリビニルピロリドンK30(Killidon 30)+3.4重量%の架橋リビニルピロリドン(Killidon CL,FASF 西独))、タルク(12.0g)及びステアリン酸マグネシウム(12.0g)を添加し、これらを室温で緊密に混合した。かく調製された、非晶質ニフェジピンを含有する顆粒を通常の錠剤製造機で錠剤化し、重量580mgの錠剤を得た。

溶解速度(放出速度)

装置：装置2(USP 23),100RPM

媒体：人工胃液 pH 1.2中に0.10%のTween 80(ポリオキシエチレン(20)ソルビ

タンモノオレエート)含有,4000ml

温度:37℃

定量分析:UV分光光度分析,340nm

表 1:ニフェジピンの放出%と溶解時間

溶解時間 (時間)	ニフェジピン放出%
1	2.6
2	6.4
4	14.6
6	21.8
8	31.1
12	50.0
14	58.3
16	67.0
18	75.5
20	85.7
22	97.2
24	100.7

上記の表から、24時間の間、製剤から活性成分が一定の速度で放出されたことが明らかである。

実施例 2

60mgのニフェジピンを含有する三相型医薬製剤の第1相及び第2相からなる錠剤コア

錠剤1個の組成

ニフェジピン	60.0 mg
ポリビニルピロリドン K25	150.0 mg
ラウリル硫酸ナトリウム	4.8 mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース 50 mPa.s	203.8 mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース 15000 mPa.s	149.4 mg
ルジプレス	50.0 mg
タルク	6.0 mg
ステアリン酸マグネシウム	6.0 mg

100000 mPa.sの粘度を有するヒドロキシプロピルメチルセルロース (Methocel K100M Premium, Dow Chemicals)の代わりに、15000 mPa.sの粘度と125000g/モルの平均分子量を有するヒドロキシプロピルメチルセルロース (Methocel K15MP, Dow Chemicals)を使用したこと以外、実施例1と同様の方法に従って錠剤を調製した。重量630mgの錠剤を得た。

溶解速度 (放出速度)

装置：装置2 (USP 23), 100RPM

媒体：0-2時間：人工胃液 4000ml

2-24時間：人工腸管液 4000ml

温度：37℃

定量分析：UV分光光度分析, 340nm

表 2：ニフェジピンの放出%と溶解時間

溶解時間 (時間)	ニフェジピン放出%
1	4.2
2	9.1
4	18.1
6	26.2
	15

8	37.3
12	55.1
14	65.6
16	81.7
18	95.5
24	99.8

上記の表から、24時間の間、製剤から活性成分が一定の速度で放出されたことが明らかである。

実施例3

60mgのニフェジピンを含有する三相型医薬製剤の第1相及び第2相からなる錠剤コア

錠剤1個の組成

ニフェジピン	60.0 mg
ポリビニルピロリドン	150.0 mg
ラウリル硫酸ナトリウム	4.8 mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース 50 mPa.s	203.8 mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース 4000 mPa.s	179.4 mg
プレシロール(Precirol)AT05	10.0 mg
ルジプレス	50.0 mg
タルク	6.0 mg
ステアリン酸マグネシウム	6.0 mg

100000 mPa.sの粘度を有するヒドロキシプロピルメチルセルロース(Methocel K100M Premium,Dow Chemicals)の代わりに、4000 mPa.sの粘度と90000g/モルの平均分子量を有するヒドロキシプロピルメチルセルロース(Methocel KM4,Dow Chemicals)と、プレシロールAT05(モノ-、ジ-及びトリグリセリドの混合物:14%のパルミトステアリンモノグリセリド、45%のパ

ルミトステアリンジグリセリド、40%のパルミトステアリントリグリセリド、Gattefosse)を使用したこと以外、実施例1と同様の方法に従って錠剤を調製した

。重量670mgの錠剤を得た。

溶解速度（放出速度）

装置：装置2 (USP 23), 100RPM

媒体：人工胃液 pH 1.2 4000ml 中に0.1%のTween 80(ポリオキシエチレン
(20)ソルビタンモノオレエート)含有

温度：37℃

定量分析：UV分光光度分析, 340nm

表 3：ニフェジピンの放出%と溶解時間

溶解時間 (時間)	ニフェジピン放出%
1	4.4
2	8.3
4	14.4
6	22.6
8	29.5
12	46.0
14	55.5
16	86.8
24	101.9

上記の表から、24時間の間、製剤から活性成分が一定の速度で放出されたことが明らかである。

実施例 4

三相型医薬製剤－60mgのニフェジピン含有する、一定のかつ制御された放出を行う錠剤

実施例 1 の方法に従って、実施例 1 と同一の組成のコアを調製した。錠剤

1000個について被膜を調製するためには下記の成分を必要とした。

ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート	40.00 g
クエン酸トリエチル	4.00 g
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	4.50 g
ヒドロキシプロピルセルロース	4.50 g
タルク	0.75 g
二酸化チタン	2.90 g
合成酸化鉄(III) 水和物	0.85 g
ポリエチレングリコール 400	1.50 g
カルナバワックス	0.48 g

ヒドロキシプロピルメチルセルロースと無水フタル酸とのエステル(40g)(HPMC P, 信越化学、東京)とクエン酸トリエチル(4.0g)を、攪拌下、エタノール(284.8g)と水(71.2g)の混合物中に30℃で溶解させた。この溶液を錠剤上に噴霧して、コアに対して7.5重量%の被膜を形成させた。

乾燥後(35℃で20時間)、6 mPa.sの粘度を有するヒドロキシメチルセルロース(4.5g)(Pharmacoat 606, 信越化学、東京)と60000g/モルの平均分子量と5~10 mPa.sの粘度を有するヒドロキシプロピルセルロース(4.5g)(Kluecel EF, Hercules, Wirlington)を両者、エタノール(89.5g)と水(38.3g)に溶解させ、タルク(0.7g)、二酸化チタン(2.9g)、合成黄色酸化鉄(III)水和物(80.8g)(Sicopharm(登録商標) Gelb 10, BASF)及び400g/モルの分子量を有するポリエチレングリコール(1.5g)(Polyglycol 400, Hoechst)を添加したものからなる着色被膜で錠剤を更に被覆した。着色被膜の比率はコアに対して2.5重量%であった。着色被膜を有する錠剤をカルナバワックス(0.5g)(Carnauba Wachs 2442 P100, Kahl, ドイツ)で磨いた。三相型医薬製剤—重量639mgの錠剤が得られた。

溶解速度(放出速度)

装置：装置1(USP 23), 100RPM

媒体：0-2 時間：人工胃液 pH 1.2, 1000ml

2-24時間：人工腸管液 pH 6.9中に1%のラウリル硫酸ナトリウム

含有、4000ml

温度：37℃

定量分析：UV分光光度分析,340nm

表 4：ニフェジピンの放出%と溶解時間

溶解時間 (時間)	ニフェジピン放出%
2	1.3
4	10.7
6	20.8
8	30.3
12	51.2
18	81.8
20	90.2
22	97.6
24	101.4

上記の表から、24時間の間、製剤から活性成分が一定の速度で放出されたことが明らかである。

生物学的等価性(bioequivalency)比較試験

実施例4に記載の組成を有する本発明の医薬製剤（ニフェジピン60mg放出持続性錠剤－記号N）と、市販の製剤（ニフェジピン60mg放出持続性錠剤－記号P）の生物学的等価性の比較試験を行った。

この試験は24～36歳（平均年齢28.6歳）の男性被検者11名を使用して二重ブラインド試験(double blind trial)として実施した。各々の医薬を投与する24時間前と試験中、被検者にアルコール、コーヒー又はチョコレートを摂取

させなかった。試験の前夜は被検者に食事をさせなかった。被検者は錠剤を200mlの水と一緒に服用した。2時間後、被検者に200mlのフルーツジュースを飲ませ、医薬の投与から4時間後、被検者に標準的な昼食を与え、医薬の投与から10時間後、被検者に標準的な夕食を与えそして医薬の投与から14時間後、被検者に軽食を与えた。昼食後は、被検者が液体を飲用することを制限しなかった。

投与後、一定の時間間隔で血液サンプルを採取し、高性能液体クロマトグラフィー(HPLC)により活性成分の血漿中濃度を測定した。

表 5：ニフェジピンの平均血漿中濃度と錠剤消費後の時間

消費後の時間 (時間) (時間)	ニフェジピンの血漿中濃度 (ng/ml)	
	N	P
1	1	1
4	15	20
6	22	18
12	28	29
18	25	24
24	27	28
30	23	23
48	6	6

上記の表から、血漿中濃度は放出持続性製剤について適当な値を有することが明らかである。比較用製剤（ニフェジピン60mg放出持続性錠剤－記号N）と市販の製剤（ニフェジピン60mg放出持続性錠剤－記号P）の薬物動態的パラメーター(pharmacokinetic parameter)には統計学的に顕著な相違は認められなかった。

実施例 5

三相型医薬製剤－60mgのニフェジピン含有する、一定のかつ制御された放

出を行う錠剤

実施例 1 と同一の組成を有するコアを実施例 1 に記載の方法で調製した。錠剤 1000 個について被膜を調製するためには下記の成分を必要とした。

ユードラギット(Eudragit) L100-55	18.60 g
ポリエチレングリコール 6000	3.12 g
タルク	4.28 g
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	4.50 g
ヒドロキシプロピルセルロース	4.50 g
ポリエチレングリコール 400	1.50
タルク	0.75 g
二酸化チタン	2.90 g
合成酸化鉄(III)水和物	0.85 g
カルナバワックス	0.48 g

メタクリル酸とアクリル酸エチルの共重合体(18.6g)(ユードラギットL100-55, Rohm Pharma)をエタノール(143.6g)と水(89.3g)の混合物に溶解させついで6000 g/モルの平均分子量を有するポリエチレングリコール(Polyglycol 6000, Hoechst)(3.1g)を水(6.4g)に溶解させた溶液とタルク(4.3g)を添加した。

かく調製した分散体をコア上に噴霧して、錠剤1個当り26.0mg、即ち、コアに対して4.5重量%の被膜を形成させた。ついで錠剤を35℃で20時間乾燥させた。実施例4で記載したものと同一の方法で着色被膜を被覆した。三相型医薬製剤-621mgの重量を有する錠剤が得られた。

溶解速度(放出速度)

装置：装置1(USP 23), 100RPM

媒体：0-2 時間：人工胃液 pH 1.2, 1000ml

2-24時間：人工腸管液 pH 6.9中に1%のラウリル硫酸ナトリウム
含有、4000ml

温度：37℃

定量分析：UV分光光度分析, 340nm

表 6：ニフェジピンの放出%と溶解時間

溶解時間 (時間)	ニフェジピン放出%
2	1.0
4	10.7
6	21.0
8	29.9
12	52.3
18	87.2
20	95.1
24	101.8

上記の表から、24時間の間、製剤から活性成分が一定の速度で放出されたことが明らかである。

実施例 6

三相型医薬製剤－30mgのニフェジピン含有する、一定のかつ制御された放出を行う錠剤

錠剤 1 個の組成

コア:

ニフェジピン	30.0 mg
ポリビニルピロリドン K30	75.0 mg
ラウリル硫酸ナトリウム	2.4 mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース 50 mPa.s	101.9 mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース 100000 mPa.s	83.9 mg
ルジプレス	70.0 mg
タルク	6.0 mg

ステアリン酸マグネシウム	0.8 mg
被膜:	
ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート	18.2 mg
クエン酸トリエチル	1.8 mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	3.0 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	3.0 mg
タルク	0.5 mg
二酸化チタン	1.9 mg
合成酸化鉄(III) 水和物	0.6 mg
ポリエチレングリコール 400	1.0 mg
カルナバワックス	0.1 mg

コアを実施例 1 に記載したものと同一の方法で調製し、被膜を実施例 4 に記載したものと同一の方法で調製した。三相型医薬製剤 - 400mg の重量を有する錠剤が得られた。

溶解速度 (放出速度)

装置: 装置 2 (USP 23), 100RPM

媒体: 0-2 時間: 0.1M HCl 中に 1.3% のラウリル硫酸ナトリウム含有,

750 ml

2-24 時間: リン酸塩緩衝液, pH 6.8 中に 1% のラウリル硫酸ナトリウ

ム含有、1000ml

温度: 37℃

定量分析: UV 分光光度分析, 340nm

表 7: ニフェジピンの放出%と溶解時間

溶解時間 (時間)	ニフェジピン放出%
2	3.6
4	14.4
	23

6	27.1
8	38.9
12	59.1
18	88.4
24	102.8

上記の表から、24時間の間、製剤から活性成分が一定の速度で放出されたことが明らかである。

実施例7

三相型医薬製剤－90mgのニフェジピン含有する、一定のかつ制御された放出を行う錠剤

錠剤1個の組成

コア:

ニフェジピン	90.0 mg
ポリビニルピロリドン K25	225.0 mg
ラウリル硫酸ナトリウム	7.2 mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース 50 mPa. s	226.6 mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース 100000 mPa. s	115.2 mg
ルジプレス	80.0 mg
タルク	8.0 mg
ステアリン酸マグネシウム	8.0 mg

被膜:

ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート	51.8 mg
クエン酸トリエチル	5.2 mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	6.0 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	6.0 mg
タルク	1.0 mg
二酸化チタン	3.9 mg

合成酸化鉄(III)水和物	1.1 mg
ポリエチレングリコール 400	2.0 mg
カルナバワックス	0.6 mg

コアを実施例1に記載したものと同一の方法で調製し、被膜を実施例4に記載したものと同一の方法で調製した。三相型医薬製剤－837mgの重量を有する錠剤が得られた。

溶解速度（放出速度）

装置：装置2 (USP 23), 100RPM

媒体：人工胃液 pH 1.2中に0.10%のTween 80(ポリオキシエチレン(20)ソ

ルビタンモノオレエート)含有, 4000ml

温度：37℃

定量分析：UV分光光度分析, 340nm

表 8：ニフェジピンの放出%と溶解時間

溶解時間 (時間)	ニフェジピン放出%
2	3.2
4	13.2
8	30.1
12	49.3
16	62.0
20	84.7
24	99.9

上記の表から、24時間の間、製剤から活性成分が一定の速度で放出されたことが明らかである。

実施例8

三相型医薬製剤－40mgのニカルジピン塩酸塩を含有する、一定のかつ制御

された放出を行う錠剤

錠剤1個の組成

ニカルジピン塩酸塩	40.0 mg
ポリビニルピロリドン K25	25.0 mg
ラウリル硫酸ナトリウム	2.0 mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース 50 mPa.s	160.4 mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース 4000 mPa.s	142.4 mg
ペルシロールAT05	2.5 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	20.0 mg
微晶質セルロース	53.4 mg
タルク	3.0 mg
ステアリン酸マグネシウム	1.3 mg

コアを実施例1に記載したものと同一の方法で調製し、被膜を実施例4に記載したものと同一の方法で調製した。三相型医薬製剤－484mgの重量を有する錠剤が得られた。

溶解速度（放出速度）

装置：装置2（USP 23）,100RPM

媒体：人工胃液 pH 1.2中に0.1%のTween 80(ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノオレエート)含有,4000ml

温度：37℃

定量分析：UV分光光度分析,340nm

表 8：ニフェジピンの放出%と溶解時間

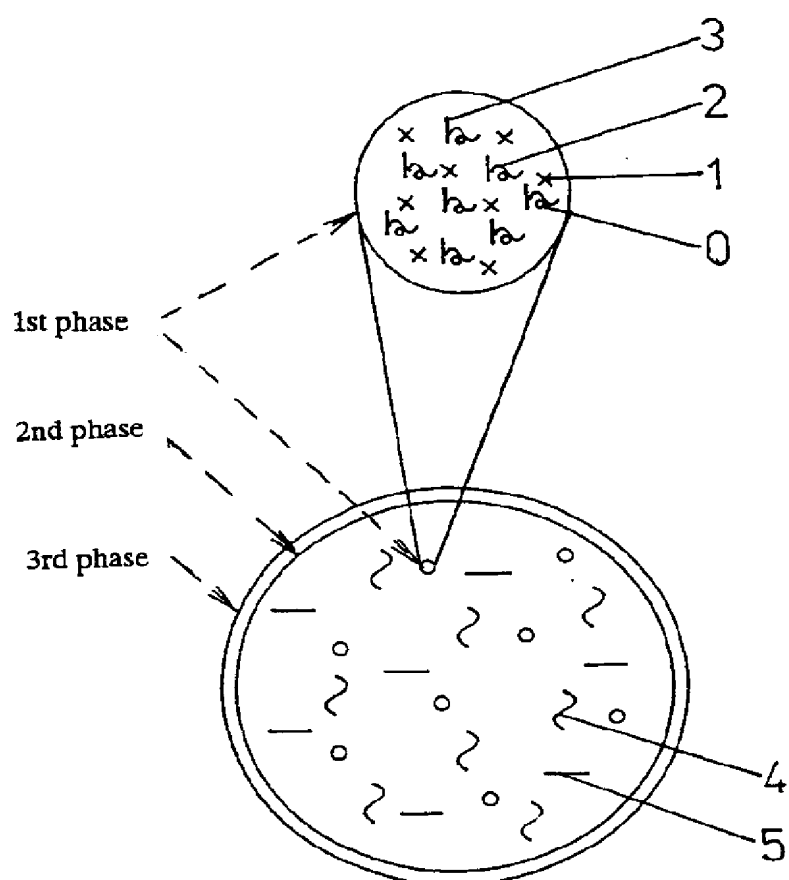
溶解時間 (時間)	ニフェジピン放出%
2	3.4
4	13.2
	26

6	21.8
8	30.2
1 2	52.0
1 4	58.3
1 6	67.0
1 8	78.5
2 0	87.7
2 2	96.2
2 4	100.8

上記の表から、24時間の間、製剤から活性成分が一定の速度で放出されたことが明らかである。

【 図 1 】

Fig. 1: Schematic presentation of the three-phase pharmaceutical form



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No. PCT/SI 96/00012		
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 A61K9/20 A61K9/28		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages Relevant to claim No.	
A	US,A,5 015 479 (SEAMUS MULLIGAN ET AL.) 14 May 1991 cited in the application see the whole document ---	1-68
A	DE,A,42 26 753 (BASF AG) 17 February 1994 cited in the application see the whole document -----	1-68
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		
<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 25 November 1996	Date of mailing of the international search report 05.12.96	
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Ventura Amat, A	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
information on patent family members

International Application No
PCT/SI 96/00012

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US-A-5015479	14-05-91	NONE	
DE-A-4226753	17-02-94	AU-A- 4457293	17-02-94
		CA-A- 2103961	14-02-94
		EP-A- 0596203	11-05-94
		JP-A- 6172160	21-06-94
		NO-A- 932875	14-02-94

フロントページの続き

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(KE, LS, MW, SD, SZ, UG), UA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AL, AM, AT, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN

(72)発明者 コフラー, ボジヤン

スロヴェニア共和国 4220 スコフィア

ロカ, ボドルブニク 301